

**INPI**INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE10/5
1419/Rec'd 10/5
20 SEP 2006

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 10 SEP 2006

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75833 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

☎ **0 825 83 85 87**

0 15 6 71 6 1 1 1

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*04

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

09 540 1 17 / 09 540 1 18

REMISE 31 MARS 2004 DATE LIEU 75 INPI PARIS 26Bis SP N° D'ENREGISTREMENT 0403359 NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 31 MARS 2004		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 71084-OX			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE Demande de brevet Demande de certificat d'utilité Demande divisionnaire <i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		Cochez l'une des 4 cases suivantes <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> N° _____ Date _____ N° _____ Date _____ N° _____ Date _____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE UN COMPOSE HETEROCYCLIQUE ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF Domicile ou siège Rue Code postal et ville Pays Nationalité N° de téléphone (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE FRANÇAISE 01 55.72.60.00 N° de télécopie 01 55.72.72.13	
<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»			

Brevet d'invention - Certificat d'utilité



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 2/2

BR2

REMISE 05 MARS 2004
DATE 75 INPI PARIS 26Bis SP
LIEU 0403359
N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 191203

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom KUEHM-CAUBERE Prénom Catherine Cabinet ou Société LES LABORATOIRES SERVIER Nationalité N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue 12, Place de la Défense Code postal et ville 92 14 15 COURBEVOIE Cedex Pays FRANCE N° de téléphone (facultatif) 01.55.72.60.00 N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13 Adresse électronique (facultatif)	
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8)	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS <input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes	
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets	VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 1.../1...

BR/SUITE

Reservé à l'INPI

REMISE EN DÉPÔT **21 MARS 2004**

DATE

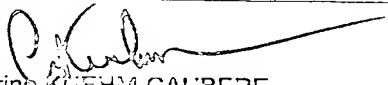
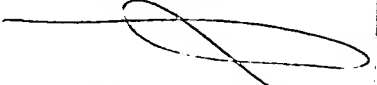
LIEU **75 INPI PARIS 26Bis SP**

N° D'ENREGISTREMENT **0403359**

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 1. W / 210193

Vos références pour ce dossier (facultatif)		71084-0X
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ Date _____ N° _____ Pays ou organisation _____ Date _____ N° _____ Pays ou organisation _____ Date _____ N° _____
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Domicile ou siège	Rue	3, rue Michel-Ange
	Code postal et ville	75 009 41 PARIS Cedex 16
	Pays	FRANCE
Nationalité		FRANCAISE
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
6 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		
Prénoms		
Forme juridique		
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Domicile ou siège	Rue	
	Code postal et ville	
	Pays	
Nationalité		
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		
7 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI
 Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets		

La présente invention concerne une nouvelle association entre un dérivé hétérocyclique et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques utiles dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

5 L'obésité est un problème majeur de santé publique dans tous les pays développés. En progression constante également dans les pays en voie de développement, elle atteint une population de plus en plus jeune. L'obésité est un facteur de risque bien établi pour les maladies cardiovasculaires et elle est associée avec une augmentation significative des risques d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète non insulino-dépendant, de calculs
10 vésiculaires, de dysfonctions respiratoires, d'ostéoarthrite, de plusieurs formes de cancer et de mort prématurée.

Chez les obèses, il a été démontré que la génération d'espèces oxygénées réactives libérées par les monocytes et les leucocytes était fortement augmentée par rapport à des sujets non obèses (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Les concentrations plasmatiques
15 élevées de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) chez les obèses stimulent les processus inflammatoires (J. Clin. Endocrinol. Metab., 1998, 83, 2907-2910) et sont responsables de la génération d'espèces oxygénées réactives par les leucocytes (Oncogene, 1998, 17, 1639-1651).

L'état pathologique de l'obésité est également associé à une augmentation de l'oxydation
20 des lipides et des protéines qui peut être à l'origine de concentrations plasmatiques importantes d'acides 9- et 13-hydroxyoctadécadiénoïques (9-HODE et 13-HODE) (Totowa : Humano. Press., 1998, 147-155), index clés de la peroxydation lipidique (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362). Parallèlement, les capacités "antioxydantes" de l'organisme diminuent.

25 Chez les sujets obèses, il a été démontré que la prise alimentaire excessive génère des dommages lipidiques et protéiques importants. La surconsommation de calories chez les obèses peut entraîner la génération de radicaux libres et les exposer à des lésions oxydatives importantes contribuant à maintenir l'état d'obésité.

Les marqueurs spécifiques de l'oxydation sont significativement diminués lors d'une diète de 48 heures ou d'une restriction calorique qui s'accompagne de la perte de poids (J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86, 355-362).

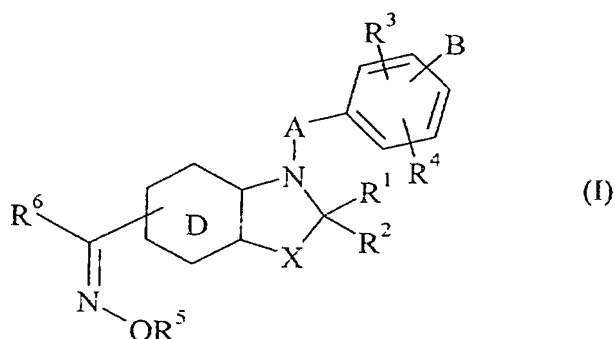
5 Une stratégie visant à réduire la "charge en oxydation" de l'organisme tout en favorisant les métabolismes lipidique et glucidique devrait conduire à une exacerbation des effets et par voie de conséquence à une perte de poids chez les sujets obèses ou présentant une surcharge pondérale.

La présente invention concerne plus particulièrement l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique de l'organisme et un agent antioxydant.

10 Cette association est nouvelle et présente des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes dans le domaine de l'obésité.

Plus particulièrement, l'invention concerne l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique ayant une structure hétérocyclique et un agent antioxydant.

15 Les dérivés hétérocycliques favorisant les métabolismes lipidique et glucidique selon l'invention sont plus particulièrement les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement CH_2 ou $\text{CH}(\text{R}^2)$ (dans lequel R^2 forme avec R^1 une liaison supplémentaire),

- 5

○ R^1 et R^2 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkyloxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, amino, alkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

ou R^1 et R^2 forment ensemble un groupement oxo, thioxo ou imino,

R^2 pouvant de plus former avec R'^2 une liaison supplémentaire,
- 10

○ A représente une chaîne alkylène (C_1-C_6) dont un groupement CH_2 peut être remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène ou soufre, ou par un groupement NR_a (où R_a représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), ou par un groupement phénylène ou naphtylène,
- 15

○ R^3 et R^4 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement R, OR ou NRR' (où R et R' , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C_3-C_8), cycloalkyl(C_3-C_8)alkyle(C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

20

ou R^3 et R^4 forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent, lorsqu'ils sont portés par deux atomes de carbone adjacents, un cycle comportant 5 ou 6 chaînons et pouvant contenir un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,
- 25

○ R^5 et R^6 , identiques ou différents, représentent un groupement R tel que défini précédemment,

○ D représente :

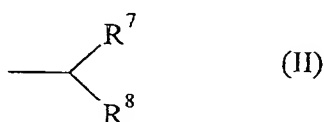
$$\begin{array}{c} R'^2 \\ | \\ CH \end{array}$$

un noyau benzénique et dans ce cas X ne peut représenter un groupement tel que défini précédemment,

ou D représente un noyau pyridinique, pyrazinique, pyrimidinique ou pyridazinique,

- B représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, ces groupements étant substitués :

◊ par un groupement de formule (II) :

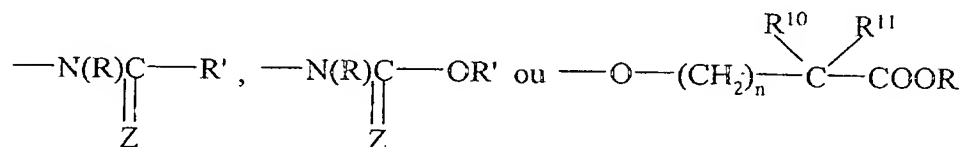


dans laquelle : - R^7 représente un groupement $\text{---}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{---OR}$, $\text{---}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{---NRR'}$,
 $\text{---N(R)}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{---R'}$ ou $\text{---N(R)}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{---OR'}$ dans lesquels Z représente un atome
d'oxygène ou de soufre et R et R' sont tels que définis précédemment,

- et R^8 représente un groupement aryle, arylalkyle dont la partie
alkyle contient de 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée,
hétéroaryle, hétéroarylalkyle dont la partie alkyle contient 1 à 6 atomes de carbone
et peut être linéaire ou ramifiée, CN, tétrazole, ---OR , ---NRR' , $\text{---N(R)}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{---R'}$

ou $\text{---N(R)}\overset{\text{Z}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{---OR'}$ dans lesquels Z, R et R' sont tels que définis
précédemment,

◊ ou par un groupement R^9 où R^9 représente un groupement CN, tétrazole,



dans lesquels Z, R et R' sont tels que définis précédemment, n représente 0, 1, 2, 3,
4, 5 ou 6, et R^{10} et R^{11} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène
ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié étant entendu que R^{10} et R^{11} ne
peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène,

ou B représente un groupement de formule (II) ou un groupement R^9 tels que définis
précédemment,

étant entendu que :

- * par aryle on entend un groupement phényle, naphthyle ou biphényle, ces groupements pouvant être partiellement hydrogénés,
- * par hétéroaryle on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 5 à 10 chaînons, pouvant être partiellement hydrogéné sur un des cycles dans le cas des hétéroaryles bicycliques, et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre,

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy carboxy, formyle, NR_bR_c (dans lequel R_b et R_c , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle), ester, amido, nitro, cyano, ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

Encore plus préférentiellement, les dérivés hétérocycliques de l'association selon l'invention sont :

- * le 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényle)méthyle]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényle}propanoate de méthyle,
- * le 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényle)méthyle]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényle}propanoate de méthyle,
- * le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényle)méthyle]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényle}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)propanoate de méthyle,
- * le 3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényle)méthyle]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényle}-2-(2,2,2-trifluoroéthoxy)propanoate de méthyle,

- * l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque,
- * l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque,
- 5 * le 3-{4-[2-(6-[(3-chlorophényl)(méthoxyimino)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-éthoxypropanoate de méthyle,
- * le 3-{4-[2-(6-[(3-chlorophényl)(hydroxyimino)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-éthoxypropanoate de méthyle,
- * le 2-méthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- 10 * le 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- * le 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- 15 * le 2-[(butoxycarbonyl)amino]-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- * le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-[(phénoxycarbonyl)amino]propanoate de méthyle,
- * le 2-[(benzyloxy)carbonyl]amino-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- 20 * le 2-[(*tert*-butoxycarbonyl)(méthyl)amino]-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- * la *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phénylalanine,

- * la *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phénylalanine,
- * le 2-amino-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- 5 * le 2-amino-3-{4-[2-(6-[(hydroxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoate de méthyle,
- * le 3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}-2-(méthylamino)propanoate de méthyle,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une
10 base pharmaceutiquement acceptable.

Les agents antioxydants selon l'invention sont plus particulièrement des agents
antiradicalaires ou piègeurs de radicaux libres, des agents antilipopéroxydants, des agents
chélatants ou des agents capables de régénérer les antioxydants endogènes comme le
glutathion, la vitamine C ou la vitamine E, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à
15 une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les
acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique,
lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque,
citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

20 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif
l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine,
etc...

L'agent antioxydant de l'association selon l'invention est plus préférentiellement représenté
par des dérivés de quinones comme l'ubiquinone ou coenzyme Q₁₀, qui agit en tant que
25 piègeur de radicaux libres mais qui est également capable de régénérer de la vitamine E.

L'association préférée selon l'invention est l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque et le coenzyme Q₁₀.

5 Par ailleurs, l'association selon l'invention entre un composé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant possède des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes : la demanderesse a en effet mis en évidence l'existence d'une
10 synergie entre les deux composés de l'association permettant d'obtenir une réduction très significative de la masse grasse corporelle la rendant utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

L'obésité aux Etats-Unis atteint 20 % des hommes et 25 % des femmes. Sont considérés comme obèses les patients d'indice de poids corporel (IMC = poids (kg) / taille² (m²)) supérieur ou égal à 30 (Int. J. Obes., 1998, 22, 39-47 ; Obesity Lancet, 1997, 350, 423-426). L'obésité (IMC ≥ 30) et les surcharges pondérales (25 < IMC < 30) peuvent avoir
15 plusieurs origines : elles peuvent survenir à la suite d'une dérégulation de la prise de nourriture, d'une dérégulation hormonale ou encore à la suite de l'administration d'un traitement : un traitement antidiabétique de type II avec les sulfonylurées entraîne une prise de poids chez les patients. De même dans le diabète de type I (insulino-dépendant), l'insulinothérapie est également une source de prise de poids corporel chez les malades (In
20 Progress in Obesity Research, 8th International Congress on Obesity, 1999, 739-746 ; Annals of Internal Medicine, 1998, 128, 165-175).

L'obésité et les surcharges pondérales sont des facteurs de risque bien établis pour les maladies cardiovasculaires : elles sont associées à une augmentation significative des
25 risques d'accidents vasculaires cérébraux, de diabète non-insulino-dépendant car elles prédisposent à l'insulino-résistance, aux dyslipidémies et à l'apparition de maladies macrovasculaires (néphropathies, rétinopathies, angiopathies).

D'autres pathologies sont la conséquence de l'obésité ou de surcharges pondérales : on peut citer en particulier les calculs vésiculaires, les dysfonctions respiratoires, plusieurs formes

de cancers et dans les cas d'obésité très sévère la mort prématurée (N. Engl. J. Med., 1995, 333, 677-385 ; JAMA, 1993, 270, 2207-2212).

L'association selon l'invention permet d'obtenir une perte de poids qui même modérée réduit significativement tous les facteurs de risque associés à l'obésité (Int. J. Obes., 1997, 21, 55-9 ; Int. J. Obes., 1992, 21, S5-9).

L'association selon l'invention trouve donc son utilité dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25.

L'invention concerne donc l'utilisation de l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

En particulier, l'association selon l'invention est utile dans le traitement et/ou la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique, comme le traitement du diabète de type I ou II.

L'invention concerne donc l'utilisation de l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité et des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique, comme le traitement du diabète de type I ou II.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant l'association entre un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant telle que définie précédemment en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les

comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

En particulier, l'invention concerne les compositions pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) telle que définie précédemment et un agent antioxydant comme le coenzyme Q₁₀ ou la vitamine E en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

La posologie varie selon le sexe, l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique ou des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 mg et 1 g de chaque composant de l'association par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

EXEMPLE A : Variation du poids corporel

Des souris mâles C57 Black 6 ob/ob de 8 à 12 semaines ont été utilisées. Après mise en quarantaine d'une semaine, elles ont été pesées puis randomisées en fonction de leur poids, et 6 groupes homogènes (poids de départ non significativement différent) ont été formés. Après avoir été pesées, les différentes molécules à tester sont injectées par voie intrapéritonéale une fois par jour pendant 7 jours. Les molécules sont injectées dans une solution DMSO 5 % / Solutol 15 % / Qsp H₂O chauffée à 65°C pour assurer une bonne dissolution. La solution est de plus préchauffée avant injection. Les souris sont pesées tous les jours et le poids obtenu après 7 jours de traitement est relevé.

Les résultats obtenus avec l'association selon l'invention montrent :

- que l'association permet de réduire significativement le poids des souris obèses,
- qu'il existe une synergie entre les 2 composants de l'association, la perte de poids constatée étant bien supérieure avec l'association qu'avec chaque composant administré seul.

EXEMPLE B : Composition pharmaceutique

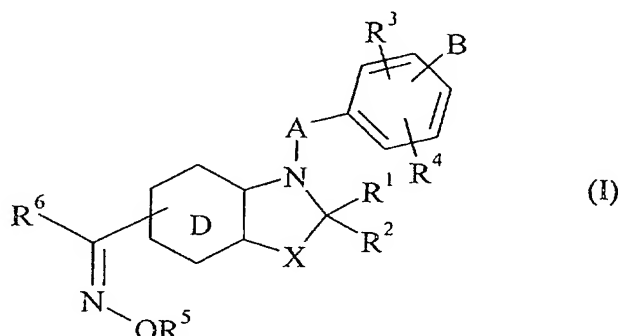
100 comprimés dosés à 30 mg de l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque et 10 mg de coenzyme Q₁₀

5	Acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2 <i>H</i>)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque.....	3 g
	Coenzyme Q ₁₀	1 g
	Amidon de blé	20 g
	Amidon de maïs.....	20 g
10	Lactose.....	30 g
	Stéarate de magnésium	2 g
	Silice	1 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g

REVENDICATIONS

1. Association contenant un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique et un agent antioxydant.

2. Association selon la revendication 1 dans laquelle le dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique est un composé de formule (I) :



dans laquelle :

- X représente un atome d'oxygène ou de soufre, ou un groupement CH_2 ou CH (dans lequel R'^2 forme avec R^2 une liaison supplémentaire),
- R^1 et R^2 , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupement alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkyloxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, alkoxy ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, hydroxy, amino, alkylamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié ou dialkylamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié,
- ou R^1 et R^2 forment ensemble un groupement oxo, thioxo ou imino, R^2 pouvant de plus former avec R'^2 une liaison supplémentaire,
- A représente une chaîne alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_6$) dont un groupement CH_2 peut être remplacé par un hétéroatome choisi parmi oxygène ou soufre, ou par un groupement NR_3 (où R_3

représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), ou par un groupement phénylène ou naphtylène,

- R^3 et R^4 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupement R, OR ou NRR' (où R et R', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, alkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylalkynyle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C_3-C_8), cycloalkyl(C_3-C_8)alkyle(C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),
ou R^3 et R^4 forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent, lorsqu'ils sont portés par deux atomes de carbone adjacents, un cycle comportant 5 ou 6 chaînons et pouvant contenir un hétéroatome choisi parmi oxygène, soufre et azote,

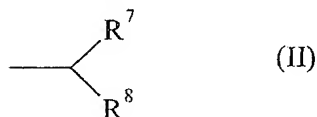
- R^5 et R^6 , identiques ou différents, représentent un groupement R tel que défini précédemment,

- D représente :
un noyau benzénique et dans ce cas X ne peut représenter un groupement $\begin{array}{c} R^{12} \\ | \\ CH \end{array}$ tel que défini précédemment,

ou D représente un noyau pyridinique, pyrazinique, pyrimidinique ou pyridazinique,

- B représente un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou alkényle (C_2-C_6) linéaire ou ramifié, ces groupements étant substitués :

◇ par un groupement de formule (II) :

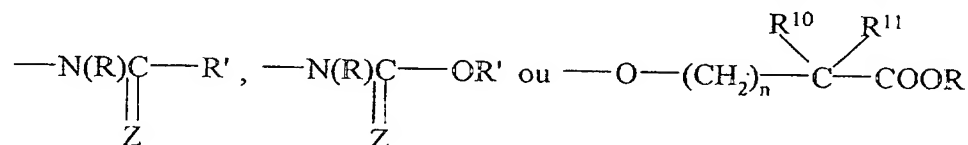


dans laquelle : - R^7 représente un groupement $\begin{array}{c} Z \\ || \\ -C-OR \end{array}$, $\begin{array}{c} Z \\ || \\ -C-NRR' \end{array}$,

$\text{---N(R)C} \begin{array}{c} \text{Z} \\ \parallel \\ \text{Z} \end{array} \text{---R}'$ ou $\text{---N(R)C} \begin{array}{c} \text{Z} \\ \parallel \\ \text{Z} \end{array} \text{---OR}'$ dans lesquels Z représente un atome d'oxygène ou de soufre et R et R' sont tels que définis précédemment.

- et R⁸ représente un groupement aryle, arylalkyle dont la partie alkyle contient de 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, hétéroaryle, hétéroarylalkyle dont la partie alkyle contient 1 à 6 atomes de carbone et peut être linéaire ou ramifiée, CN, tétrazole, ---OR , $\text{---NRR}'$, $\text{---N(R)C} \begin{array}{c} \text{Z} \\ \parallel \\ \text{Z} \end{array} \text{---R}'$ ou $\text{---N(R)C} \begin{array}{c} \text{Z} \\ \parallel \\ \text{Z} \end{array} \text{---OR}'$ dans lesquels Z, R et R' sont tels que définis précédemment,

◇ ou par un groupement R⁹ où R⁹ représente un groupement CN, tétrazole,



dans lesquels Z, R et R' sont tels que définis précédemment, n représente 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, et R¹⁰ et R¹¹, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié étant entendu que R¹⁰ et R¹¹ ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène,

ou B représente un groupement de formule (II) ou un groupement R⁹ tels que définis précédemment,

étant entendu que :

* par aryle on entend un groupement phényle, naphtyle ou biphényle, ces groupements pouvant être partiellement hydrogénés,

* par hétéroaryle on entend tout groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 5 à 10 chaînons, pouvant être partiellement hydrogéné sur un des cycles dans le cas des hétéroaryles bicycliques, et contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre.

les groupements aryle et hétéroaryle ainsi définis pouvant être substitués par 1 à 3 groupements choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy carboxy, formyle, NR_bR_c (dans lequel R_b et R_c, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un
 5 groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle ou hétéroaryle), ester, amido, nitro, cyano, ou atomes d'halogène,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

3. Association selon la revendication 1 dans laquelle le dérivé favorisant les métabolismes
 10 lipidique et glucidique est l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque, ses énantiomères et diastéréoisomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables.

4. Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent antioxydant est le coenzyme
 15 Q₁₀.

5. Association selon la revendication 1 dans laquelle l'agent antioxydant est la vitamine E.

6. Association selon la revendication 1 qui est l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque et le coenzyme Q₁₀.

20 7. Association selon la revendication 1 qui est l'acide 2-éthoxy-3-{4-[2-(6-[(méthoxyimino)(phényl)méthyl]-2-oxo-1,3-benzothiazol-3(2*H*)-yl)éthoxy]phényl}propanoïque et la vitamine E.

8. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un dérivé favorisant les métabolismes lipidique et glucidique en association avec un agent antioxydant selon l'une

des revendications 1 à 7 seuls ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention de l'obésité.

5 10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 utiles pour la fabrication d'un médicament pour le traitement et/ou la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

11. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité.

10 12. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité induite par un traitement thérapeutique.

13. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention de l'obésité induite par un traitement du diabète de type I ou II.

15

14. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30.

15. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement thérapeutique.

20

16. Utilisation d'une association selon l'une des revendications 1 à 7 pour l'obtention de compositions pharmaceutiques destinées au traitement et/ou à la prévention des surcharges

pondérales caractérisées par un index de poids corporel supérieur à 25 et inférieur à 30 induites par un traitement du diabète de type I ou II.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

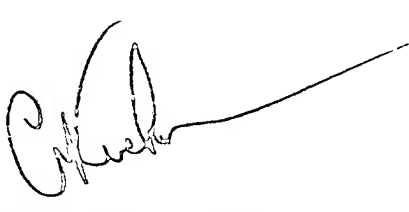
75600 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2.
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DE 112 V / 250357

Vos références pour ce dossier (facultatif)		71084-OX	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		04 033 19	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE UN COMPOSE HETEROCYCLIQUE ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT			
LE(S) DEMANDEUR(S) : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE </div> <div> CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) 3, rue Michel Ange 75794 PARIS Cedex FRANCE </div> </div>			
DÉSIGNED(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CASTEILLA	
Prénoms		Louis	
Adresse	Rue	46, avenue des Troubadours	
	Code postal et ville	31750	ESCALQUENS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PENICAUD	
Prénoms		Luc	
Adresse	Rue	32, rue de Puymaurin	
	Code postal et ville	31400	TOULOUSE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BERTHELOT	
Prénoms		Pascal	
Adresse	Rue	12, Mail du Bon Pêcheur	
	Code postal et ville	59320	HAUBOURDIN
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

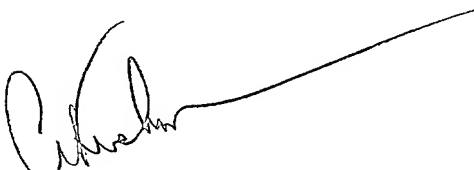
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		71084-OX	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		04 033 69	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION ENTRE UN COMPOSE HETEROCYCLIQUE ET UN AGENT ANTIOXYDANT ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de la Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) 3, rue Michel Ange 75794 PARIS Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		DACQUET	
Prénoms		Catherine	
Adresse	Rue	5, rue des Dardanelles	
	Code postal et ville	75017	PARIS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		CAIGNARD	
Prénoms		Daniel-Henri	
Adresse	Rue	22, avenue de la République	
	Code postal et ville	78230	LE PECQ
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Catherine KUEHM-CAUBERE, Ingénieur Brevets			